

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 769 915

②1 N° d'enregistrement national : 97 13149

⑤1 Int Cl<sup>6</sup> : C 07 D 519/00, A 61 K 31/535 // C 07 D 498/00, 471/00 (C 07 D 519/00, 498:00, 471:00) (C 07 D 498/00, 231:00, 265:00) (C 07 D 471/00, 295:145, 241:00)

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 21.10.97.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.04.99 Bulletin 99/16.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME — FR.

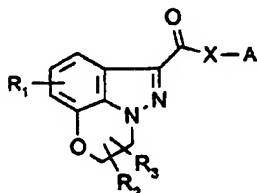
⑦2 Inventeur(s) : EVEN LUC, GAUTIER CLAUDIE, ALERU MICHEL et BOVY PHILIPPE R.

⑦3 Titulaire(s) :

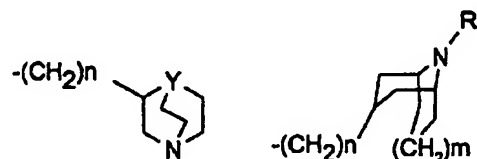
⑦4 Mandataire(s) :

⑤4 DERIVES D'INDAZOLE TRICYCLIQUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

⑤7 Composé de formule générale (I)



dans laquelle:  
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que chlore, brome ou fluor, un groupe C<sub>1-4</sub> alcoyle, méthyle, hydroxy ou amino,  
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou ramifié, un phényle ou un benzyle,  
X représente un atome d'oxygène, un groupe NH ou N-C<sub>1-4</sub> alkyle, et  
A est un groupe de formule B ou C



dans lesquelles:  
Y représente un atome d'azote ou un groupe méthylène,  
R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub> alkyle, linéaire ou ramifié, ou un benzyle,  
n est égal à 0 ou 1, et  
m est égal à 0 ou 1.  
Application en thérapeutique.

FR 2 769 915 - A1

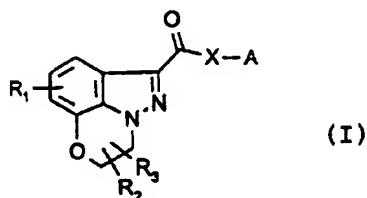


BEST AVAILABLE COPY

La présente invention a pour objet des dérivés d'indazole tricycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés répondent à la formule générale (I)

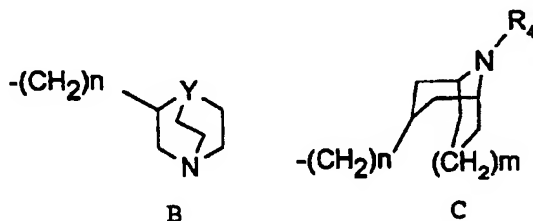
10



dans laquelle :

- 15  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que chlore, brome ou fluor, un groupe  $C_{1-4}$ , alcoyle, méthyle, hydroxy ou amino,  
 $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe  $C_{1-4}$ , alkyle, linéaire ou ramifié, un  
 20 phényle ou un benzyle,  
 $X$  représente un atome d'oxygène, un groupe NH ou N- $C_{1-4}$ , alkyle, et  
 $A$  est un groupe de formule B ou C

25



30 dans lesquelles:

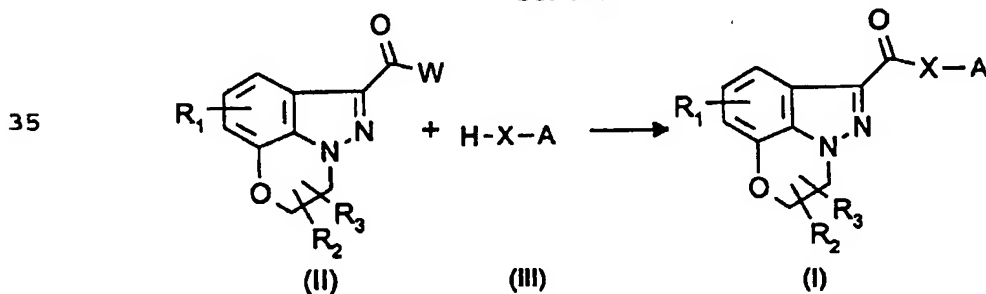
- $Y$  représente un atome d'azote ou un groupe méthylène,  
 $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe  $C_{1-4}$ , alkyle, linéaire ou ramifié, ou un benzyle,  
 $n$  est égal à 0 ou 1, et  
 35  $m$  est égal à 0 ou 1.

Les composés de formule générale (I) comportent un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères.

Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

- 5 Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.
- 10 Les composés de l'invention peuvent être préparés par des procédés illustrés dans les schémas qui suivent.
- Les composés de formule (I) peuvent être préparés, selon le schéma 1, par réaction d'un composé de formule (II), dans
- 15 laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I) et W représente un halogène, en particulier un atome de chlore, avec un composé de formule (III), dans laquelle X et A sont définis comme dans la formule (I).
- 20 Par exemple, lorsque X représente un atome d'oxygène, la réaction peut se faire par formation préalable de l'alcoolate correspondant au moyen de butyllithium dans du tétrahydrofurane.
- 25 Lorsque X représente une amine, soit NH ou N-C<sub>1-4</sub> alkyle, la réaction peut s'effectuer dans un solvant organique, tel que le chloroforme ou le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine. Ces réactions d'estérification ou
- 30 se réaliser à une température comprise entre -10°C et +50°C.

Schéma 1



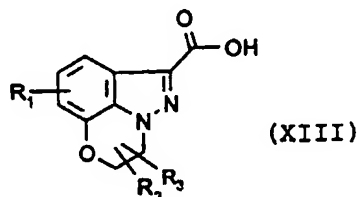
Les produits de départ sont directement disponibles dans le commerce, sont connus dans la littérature ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

5

Ainsi, par exemple, les composés H-X-A de formule (III), dans laquelle  $n = 0$  et X représente un atome d'oxygène ou un groupe NH et A est un groupe de formule (B), sont disponibles dans le commerce. Les composés H-X-B de formule (III), dans  
10 laquelle  $n = 1$  et X représente un atome d'oxygène ou un groupe NH et A est un groupe de formule B, sont décrits dans *J. Med. Chem.* (1991), 34, 2732 et le composé (III) de formule H-X-A, dans laquelle  $n = 1$ , X représente NH et A est  
15 un groupe de formule B dans laquelle Y représente un atome d'azote, est décrit dans la demande de brevet française n°2735475.

Les composés H-X-A de formule (III), dans laquelle A est un groupe de formule C, sont également décrits dans la  
20 littérature, par exemple, dans les publications suivantes : *J. Am. Chem. Soc.* (1958), 80, 4677 ; *Tet. Lett.* (1996), 37, 3977 et dans les brevets DE3322574 et EP081054.

Les composés de formule (II) décrits dans le schéma 1, dans  
25 laquelle W est un atome de chlore et  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I), peuvent être préparés à partir d'un composé de formule (XIII) par activation de l'acide carboxylique en chlorure d'acide au moyen de chlorure de thionyle ou de chlorure d'oxalyle selon des méthodes  
30 connues de l'homme du métier.

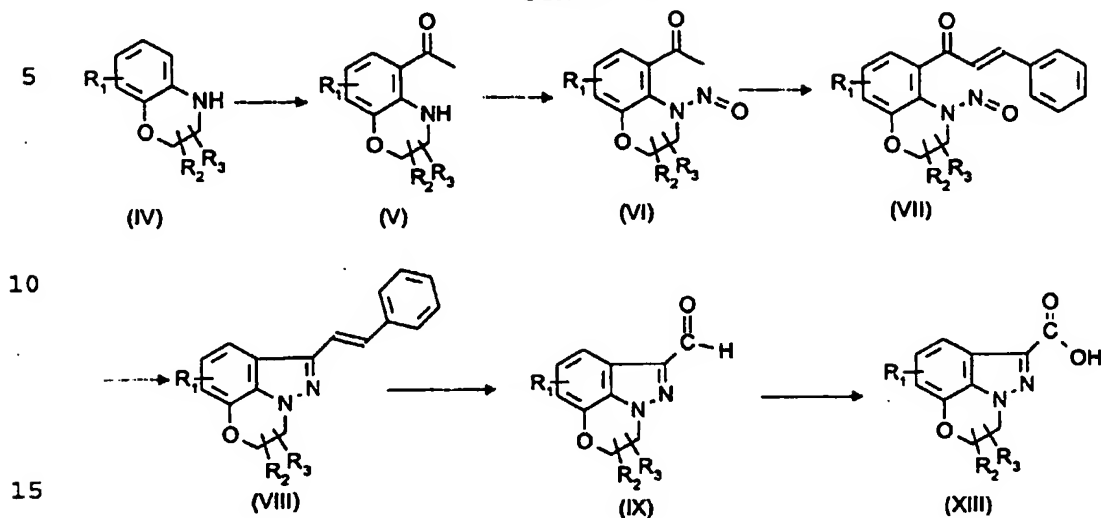


35

Les composés de formule (XIII) peuvent être préparés selon le procédé général décrit dans le schéma 2, à partir de dérivés

de formule (IV), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I).

Schéma 2



Selon ce schéma, les composés de formule (IV) peuvent être traités au moyen de trichlorure de bore et d'acétonitrile dans les conditions décrites par T. Sugawara et coll., *J. Am. Chem. Soc.* (1980) 100 1357, pour donner les composés de formule (V), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I), suivi d'une N-nitrosation avec du nitrite de sodium en milieu acide, dans les conditions connues de l'homme du métier (Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, éd. John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> éd., pp 572), pour donner les composés de formule (VI). Les composés de formule (VI) peuvent ensuite être traités dans les conditions de réaction de Knoevenagel, connue de l'homme du métier (Jerry March, *Advanced Organic chemistry*, éd. John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> éd., 835-841), pour donner les composés de formule (VII), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I). La fonction N-nitroso des composés de formule (VII) peut être réduite à l'aide de zinc en poudre en présence d'acide acétique et immédiatement cyclisée pour donner les composés de formule (VIII), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I). Enfin, les composés de formule (IX) peuvent être préparés par oxydation des composés de formule (VIII), en présence d'ozone ou par traitement avec du périodate de sodium et du tétr oxyde

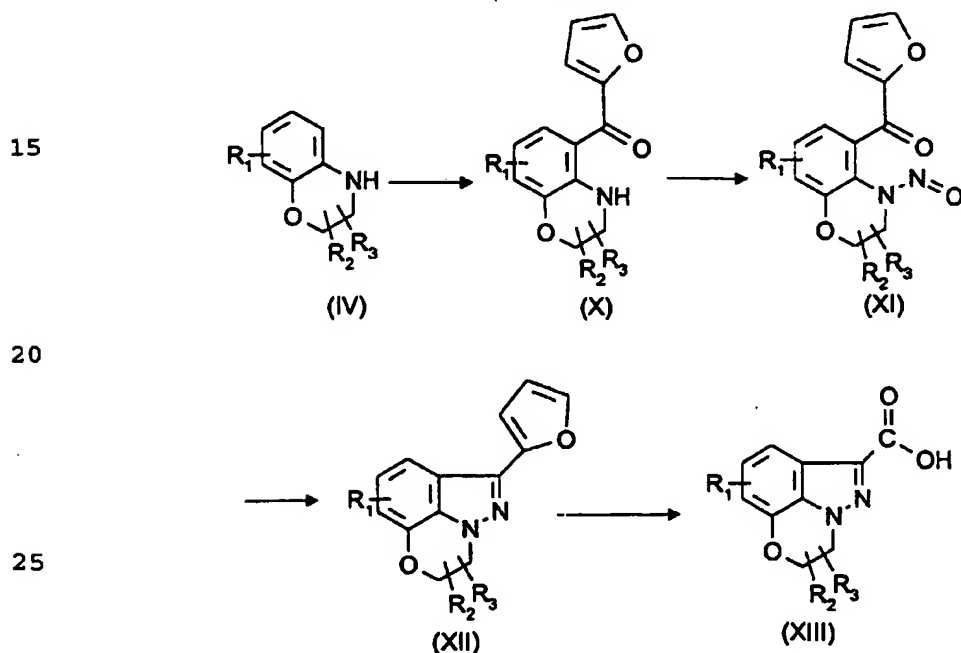
d'osmium puis être oxydés à l'aide de nitrate d'argent en présence de potasse pour donner les composés de formule (XIII), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I).

5

Alternativement, on peut préparer les composés de formule (XIII), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I), suivant le procédé général décrit dans le schéma 3.

10

Schéma 3



20

25

Selon ce schéma, les composés de formule (X) peuvent être préparés à partir des dérivés de formule (IV) par réaction de 2-cyanofurane et de trichlorure de bore dans des conditions de réaction décrites par Sugawara, ci-dessus référencé. Les composés de formule (XII) peuvent ensuite être obtenus par N-nitrosation des composés de formule (X) suivie de la réduction des composés résultant de formule (XI) à l'aide de zinc et par cyclisation subséquente de l'intermédiaire. Enfin les composés de formule (XII) sont oxydés par traitement avec un mélange de permanganate de potassium et de carbonate de potassium dans de l'acétonitrile ou alternativement dans un

mélange de benzène et d'acétone (Chem. Abs. 55, p.16518, 1961) pour donner les composés de formule (XIII), dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I).

5

Les composés de formule (IV) peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Par exemple, les composés de formule (IV), dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés par réaction d'un dérivé 2-aminophénol avec le chlorure de chloroacétyle dans des conditions de transfert de phase (X. Huang et coll., *Synthesis* (1984) 10 851), suivie d'une réaction de réduction au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium ou d'un complexe de borane, généralement dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique.

De même, les composés de formule (IV), dans laquelle  $R_2$  et/ou  $R_3$  représentent un groupe  $C_{1-4}$  alkyle, phényle ou benzyle peuvent être directement préparés par réaction d'un dérivé 2-nitrophénol avec respectivement de la chloracétone ou du 2-chloro ou 2-bromoacétophénone en présence de nickel de Raney, dans de l'éthanol (Melloni et coll. *J. Het. Chem.* (1983) 20 259).

Les composés de formule (I), dans laquelle  $R_2$  et/ou  $R_3$  représentent un groupe  $C_{1-4}$  alkyle, un phényle ou un benzyle, peuvent être obtenus sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères, par exemple, en réalisant un dédoublement à l'aide de sels chiraux des composés de formule (IV), (XIII) ou (I).

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques appropriés pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses et les spectres RMN et IR confirment les structures des composés.

PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE (I)

Exemple 1 : Chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-  
5 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Un mélange de 2,5 g (0,0122 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique, de  
2,5 ml de chlorure de thionyle et de quelques gouttes de  
10 diméthylformamide dans 80 ml de 1,2-dichloroéthane est chauffé à 80°C pendant 1 heure 30 min. On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir le chlorure d'acide que l'on utilisera tel quel par la suite.

A une solution de 2,75 g (0,0195 mole) de endo-8-méthyl-8-  
15 azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol dans 100 ml de tétrahydrofurane sont additionnés goutte à goutte 10 ml (0,02 mole) de sec-butyl lithium 2 M dans du pentane. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min, puis une solution du chlorure d'acide (0,0122 mole), obtenu précédemment, dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane  
20 est additionnée goutte à goutte. On agite à température ambiante pendant 18 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée et on extrait le produit par du chloroforme, on lave la phase organique avec de l'eau jusqu'à ce que le pH soit neutre, on  
25 la sèche et on évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (90:10), on obtient 2,77 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base, une solution  
30 d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion = 292°C (décomposition).

Exemple 2 : Chlorhydrate de N-(exo-8-méthyl-8-  
35 azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

Un mélange de 0,363 g (0,0178 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique, de



0,19 ml (0,0021 mole) de chlorure d'oxalyle et de quelques gouttes de diméthylformamide dans 15 ml de tétrahydrofurane est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour obtenir le chlorure d'acide que l'on utilisera tel quel par la suite.

5 A une solution à 0°C de 0,620 g (0,0044 mole) de 3-endo-aminotropane et 0,26 ml de triéthylamine (0,0015 mole) dans 15 ml de tétrahydrofurane est additionnée goutte à goutte une solution du chlorure d'acide (0,0021 mole), obtenu

10 précédemment, dans 5 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et on extrait le produit par du chloroforme, on lave la phase organique avec de l'eau, on la

15 sèche et on évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (95:5:0,5), on obtient 0,120 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution

20 d'éther chlorhydrique et après trituration dans de l'éthanol, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion > 270°C.

De la même manière, on obtient le chlorhydrate de N-(endo-8-

25 méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide ;

Point de fusion > 280°C.

Exemple 3 : Chlorhydrate de N-(endo-9-méthyl-9-

30 azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

A partir de 0,600 g (2,94 moles) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et

35 de 0,900 g (0,0059 mole) de endo-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl-amine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (90:10:0,1), on

obtient 0,350 g de produit sous forme de base libre.  
On ajoute à une solution du produit sous forme de base libre dans le chloroforme une solution d'éther chlorhydrique, on évapore les solvants et on cristallise le chlorhydrate ainsi  
5 obtenu dans un mélange d'acétate d'éthyle et de chloroforme.  
Point de fusion = 270-272°C (décomposition).

Exemple 4 : Chlorhydrate de N-[[8-(phénylméthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]méthyl]-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-  
10 de] [1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

A partir de 0,460 g (0,0023 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,570 g (0,0025 mole) de 8-(phénylméthyl)-8-  
15 azabicyclo[3.2.1]octane-3-méthanamine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (9:1), on obtient 0,120 g de produit sous forme de base libre.  
20 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'isopropanol chlorhydrique et après trituration dans de l'éthanol, on obtient le chlorhydrate.  
Point de fusion > 255°C.

25 Exemple 5 : 7,8-Dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-9-(phénylméthyl)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yle.

A partir de 0,300g (0,0014 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,300 g (0,00122 mole) de endo-9-benzylazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol, traités selon les  
30 conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque  
35 (97:3:0,3), on obtient 0,240 g de produit sous forme de base libre.  
Point de fusion - 60°C.

Exemple 6 : Chlorhydrate de 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

- 5 A partir de 1,2 g (0,0054 mole) d'acide 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 1,22 g (0,00864 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par
- 10 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (95:5), on obtient 1,03 g de produit sous forme de base libre.
- En ajoutant au produit sous forme de base une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange
- 15 d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate  
Point de fusion = 280°C (décomposition).

Exemple 7 : Chlorhydrate de 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

20

- A partir de 0,250 g (0,00105 mole) d'acide 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,237 g (0,00168 mole) de endo-8-méthyl-8-
- 25 azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol (9:1), on obtient 0,26 g de produit sous forme de base libre.
- 30 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.  
Point de fusion = 296°C (décomposition).

35 Exemple 8 : Chlorhydrate de 7,7-diméthyl-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

A partir de 0,23 g (0,00099 mole) d'acide 7,7-diméthyl-7,8-

dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,225 g (0,0016 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par

5 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol(9:1), on obtient 0,3 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange

10 d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion = 173°C (décomposition).

Exemple 9 : Chlorhydrate de 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de

15 endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

A partir de 0,25 g (0,001 mole) d'acide 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,226 g (0,0016 mole) de endo-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, traités selon les conditions

20 décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme et de méthanol(9:1), on obtient 0,305 g de produit sous forme de base libre.

25 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange d'éther et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion > 300°C.

30 Exemple 10 : Ethanedioate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yle.

Un mélange de 0,550 g (0,00269 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique, de

35 0,28 ml (0,00323 mole) de chlorure d'oxalyle et de quelques gouttes de diméthylformamide dans 10 ml de tétrahydrofurane est agité à température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir le chlorure

d'acide que l'on utilisera tel quel par la suite.

A une solution de 0,485 g (0,00432 mole) de 3-quinuclidinol dans 10 ml de tétrahydrofurane sont additionnés goutte à goutte 1,5 ml (0,00378 mole) de tert-butyl lithium à 2,5 M dans l'hexane. Le mélange est agité à 0°C pendant 30 min, puis une solution du chlorure d'acide (0,00269 mole), obtenu précédemment, dans 10 ml de tétrahydrofurane est additionnée goutte à goutte. On agite à température ambiante pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée et on extrait le produit par du chloroforme. On lave la phase organique avec de l'eau jusqu'à ce que le pH soit neutre, on la sèche et on évapore le solvant.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (95:5:0,5), on obtient 0,280 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre deux équivalents d'acide oxalique dans un mélange d'éthanol et de méthanol, on obtient l'éthanedioate.

Point de fusion = 221-222°C.

Exemple 11 : Chlorhydrate de (S)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide.

25

A partir de 0,460 g (0,00225 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,630 g (0,003 mole) de (S)-aminoquinuclidine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (90:10:1), on obtient 0,280 g de produit sous forme de base libre.

En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans de l'éther, on obtient le chlorhydrate.

Point de fusion = 266-268°C.

De la même manière, on obtient l'éthanedioate de (R)-N-(1-

azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide ;  
Point de fusion = 191-193°C.

- 5 Exemple 12 : Chlorhydrate de 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylate de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyle.

A partir de 0,600 g (0,00294 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,665 g (0,0072 mole) de 1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-méthanol, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 1, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (95:5:0,5), on obtient 0,580 g de produit sous forme de base libre.  
En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'éther chlorhydrique et après trituration dans un mélange de chloroforme et de méthanol, on obtient le chlorhydrate.  
20 Point de fusion = 261°C.

Exemple 13 : Chlorhydrate de (R)-N-(1,4-diazabicyclo[2.2.2]oct-3-ylméthyl)-7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxamide (2:1).

- 25 A partir de 0,204 g (0,001 mole) d'acide 7,8-dihydropyrazolo[1,5,4-de][1,4]benzoxazine-2-carboxylique et de 0,25 g (0,0018 mole) de (R)-N-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-2-méthanamine, traités selon les conditions décrites dans l'exemple 2, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque (90:10:0,1), on obtient 0,075 g de produit sous forme de base libre.  
30 En ajoutant au produit sous forme de base libre une solution d'isopropanol chlorhydrique et après trituration dans de l'éthanol, on obtient le dichlorhydrate.  
Point de fusion > 250°C (décomposition).  
35

PREPARATION DES INTERMEDIAIRES DE FORMULE (XIII)

Exemple 14 : Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine-2-carboxylique.

5

14.1. (3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl  
méthanone

A une solution de 15 g (0,11 mole) de 3,4-dihydro-2H-1,4-  
10 benzoxazine dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane, maintenue à  
une température comprise entre 0 et 5°C et sous azote, on  
additionne lentement, pendant 1 heure, une solution de 200 ml  
(0,2 mole) de trichlorure de bore (1 M dans l'heptane). Le  
mélange est porté au reflux pendant 1 h 30 min, puis est  
15 refroidi avant d'additionner, pendant 20 min, une solution de  
20 ml (0,22 mole) de 2-furonitrile dans 20 ml de 1,2-  
dichloroéthane. Le mélange réactionnel est porté au reflux  
pendant 3 heures puis laissé une nuit à température ambiante.  
Afin d'hydrolyser l'intermédiaire imine formé, on refroidit  
20 le milieu réactionnel dans un bain d'eau glacée, on y  
additionne 500 ml d'acide chlorhydrique 3 M, la température  
étant maintenue entre 5 et 8°C, puis on le porte au reflux  
pendant 45 min.

On refroidit à nouveau le mélange et on l'alcalinise jusqu'à  
25 pH 11 par addition de soude concentrée à 30%. On extrait le  
produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique  
avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on  
la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.  
On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice  
30 en éluant par du dichlorométhane.  
On récupère 11,7 g de produit, cristallisé dans l'hexane.  
Point de fusion = 63°C.

*De la même manière, on obtient :*

35 -7-Fluoro-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl  
méthanone ;  
Point de fusion = 102°C ;  
- 2,2-Diméthyl-(3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl  
méthanone ; Point de fusion = 83°C.

14.2. Furan-2-yl (4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)méthanone.

- A une solution de 11,7 g (0,051 mole) de (3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanone dans 400 ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on additionne rapidement 4,33 g (0,063 mole) du nitrite de sodium dissous dans 60 ml d'eau. Puis on additionne lentement, pendant 1 heure, en maintenant la température entre 0 et 5°C, une solution de 5,2 g d'acide sulfurique concentré et 60 ml d'eau. On laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 1 heure. On extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant à sec.
- On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.
- On obtient 12,3 g de produit.
- Point de fusion = 135°C.

20 Sont obtenus de manière analogue :

- 7-Bromo-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)-furan-2-yl méthanone ;
- Point de fusion = 257°C ;
- 2,2-Diméthyl-(4-nitroso-7-bromo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanone ;
- Point de fusion = 130°C.

14.3. 2-Furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine

30

- A une solution de 12,3 g (0,0477 mole) de (4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)furan-2-yl méthanone dans 110 ml d'acide acétique glacial et 500 ml de méthanol, on additionne par petites quantités 12,5 g (0,19 mole) de zinc en poudre. L'addition dure 20 min et la température du milieu réactionnel monte jusqu'à 25°C. On laisse revenir à température ambiante, on filtre le zinc et on concentre sous pression réduite le filtrat. L'acide acétique restant est éliminé par évaporation azéotropique à l'aide de toluène. On
- 35



- extrait le produit avec 300 ml d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique respectivement avec 170 ml d'acide chlorhydrique 1N, 170 ml d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, deux fois avec 170 ml de soude 2N et à l'eau. On sèche la
- 5 phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle (3:1).
- On obtient 8,7 g de produit.
- 10 Point de fusion = 115°C.

*Sont obtenus de manière analogue :*

- 4-Fluoro-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine ;
- 15 Point de fusion = 122°C ;
- 4-Méthyl-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;
- Point de fusion = 72°C ;
- 7,7-Diméthyl-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;
- 20 Point de fusion = 112°C ;
- 4-Bromo-2-furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;
- Point de fusion = 140°C.
- 25
- 14.4. Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique.

- A une solution, refroidie à -5°C, de 4 g (0,0177 mole) de 2-
- 30 furan-2-yl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4] benzoxazine et 2,44 g (0,016 mole) de carbonate de potassium dans 50 ml d'acétonitrile, on additionne par petites quantités 16 g (0,10 mole) de permanganate de potassium ; la température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser 30°C. On laisse sous
- 35 agitation à 15°C pendant 1 heure, puis on ajoute 16 ml d'acide formique en 1 heure. On additionne ensuite 12 ml d'hydrogénosulfate de sodium sont ajoutés et 8 ml d'acide formique pour atteindre un pH-4. Le précipité est filtré puis lavé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré sous

pression réduite, repris dans de l'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. Le solide est ensuite filtré, lavé abondamment à l'eau et séché. On obtient 1,3 g de produit.

5 Point de fusion = 240°C.

De la même manière, on obtient :

-Acide 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

10 Point de fusion = 265°C ;

- Acide 4-méthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

Point de fusion = 220°C ;

- Acide 7,7-diméthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;

15 Point de fusion = 248°C.

Exemple 15 : Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]-benzoxazine-2-carboxylique.

20

15.1. 1-(3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone.

A une solution de 7 g (0,0518 mole) de 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine dans 75 ml de 1,2-dichloroéthane, maintenue à une température comprise entre 0 et 5°C et sous azote, on additionne lentement, pendant 1 heure, une solution de 100 ml (0,1 mole) de trichlorure de bore (1 M dans l'heptane). Le mélange est porté au reflux pendant 2 heures. Il est refroidi et on additionne en 20 min une solution de 5,36 ml (0,102 mole) d'acétonitrile dans 15 ml de 1,2-dichloroéthane.

30 Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures puis laissé une nuit à température ambiante. Afin d'hydrolyser l'intermédiaire imine formé, on refroidit le milieu réactionnel dans un bain d'eau glacée et on additionne 500 ml d'acide chlorhydrique 3 M, la température étant maintenue entre 5 et 8°C, puis on le porte au reflux pendant 45 min.

On refroidit à nouveau le mélange et on l'alcalinise jusqu'à pH 11 par de la soude concentrée à 30%. On extrait le produit

avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice  
5 en éluant par du dichlorométhane.

On récupère 1,6 g de produit sous forme d'huile.

Point d'ébullition = 70°C (P=0,6 mm Hg; 4,13 kPa).

15.2. 1-(4-Nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-  
10 yl)éthanone.

A une solution, refroidie à 0°C, de 4,75 g (0,0268 mole) de (3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone dans 70 ml de dichlorométhane, on additionne rapidement 2,39 g (0,034 mole)  
15 du nitrite de sodium dissous dans 30 ml d'eau puis, pendant 1 heure, en maintenant la température entre 0 et 5°C, une solution de 2,15 g d'acide sulfurique concentré et 30 ml d'eau. On laisse revenir à température ambiante et on agite pendant 1 heure.

20 On extrait le produit avec du dichlorométhane, on lave la phase organique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant à sec.

On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane.

25 On obtient 5,5 g de produit sous forme d'huile.

*De la même manière, on obtient :*

- 7-Fluoro-8-méthyl-1-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone ;

30 Point de fusion = 101°C.

15.3. 2-(2-Phényléthényl)-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine.

35 On dissout 1 g (0,0268 mole) de soude dans 5 ml d'eau. Une solution glacée de 5,5 g (0,0268 mole) de 1-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)éthanone, 2,84 g (0,0268 mole) de benzaldéhyde, fraîchement distillé, et 80 ml d'éthanol absolu est additionnée goutte à goutte, en 20 min, à 0-5°C.

Le mélange est agité à 0-5°C pendant 2 heures, 50 ml de chlorure de méthylène sont alors additionnés et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Après addition de 200 ml d'eau, la phase organique recueillie est  
5 séchée et le solvant est distillé sous pression réduite. Le produit obtenu, le 1-(4-nitroso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-yl)-3-phénylpro-2-én-1-one, est dissous dans un mélange de 70 ml de méthanol et 15 ml d'acide acétique. On additionne avec précaution 6 g (0,09 mole) de zinc en poudre  
10 à une température comprise entre 0 et -5°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 h 30 min à 0-5°C. On additionne 200 ml de méthanol, on filtre sur célite et le filtrat est évaporé sous pression réduite. On extrait le produit avec du dichlorométhane et on lave successivement  
15 avec de l'acide chlorhydrique 1N, de la soude 2N et de l'eau. La phase organique est séchée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane : méthanol (99,8:0,2). On obtient 2,7 g de produit sous forme d'huile.

20

*De la même manière, on obtient :*

-4-Fluoro-8-méthyl-2-(2-phényléthényl)-7,8-dihdropyrazolo  
[1,5,4-de] [1,4]benzoxazine ;  
Point de fusion = 98°C;

25

15.4. 7,8-Dihdropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde.

*Ce composé est obtenu selon deux procédés :*

30

**Procédé A :**

A une solution de 2,7 g (0,0103 mole) de 2-(2-phényléthényl)-7,8-dihdropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine dans 100 ml de dichlorométhane, refroidie à -60°C, on fait barboter,  
35 pendant 1h 15 min, un flux de 2,06 g d'ozone. On laisse lentement remonter la température à -50°C, on fait barboter un courant d'azote et on additionne une solution de 4,32 ml (0,031 mole) de triéthylamine dans 50 ml de dichlorométhane. On agite pendant 18 heures en laissant revenir à température

ambiante et on porte au reflux du solvant pendant 3 heures.  
On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.

On obtient 0,5 g de produit.

5 Point de fusion = 145°C.

De la même manière, on obtient :

- 4-Fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde ;

10 Point de fusion = 147°C.

**Procédé B :**

On dissout 5 g (0,019 mole) de 2-(2-phényléthényl)-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine dans 100 ml  
15 d'éther et 100 ml d'eau, puis 0,1 g (0,0004 mole) de tétroxyde d'osmium sont additionnés et le mélange est agité pendant 15 min.

On additionne par petites quantités, à température ambiante, 7,3 g (0,034 mole) de périodate de sodium et on agite le  
20 mélange pendant 2 heures. De nouveau, 0,1 g de tétroxyde d'osmium est additionné, puis on additionne 3,6 g (0,0168 mole) de périodate de sodium par petites portions et on agite pendant 2 heures. Le mélange est alors lavé avec de l'eau. La phase étherée est filtrée, séchée et évaporée sous pression  
25 réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane.  
On obtient 1,75 g de produit.

Sont obtenus de manière analogue :

30 -4-Fluoro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde ;

Point de fusion = 170°C.

- 3-Chloro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde ;

35 Point de fusion = 262°C.

15.5. Acide 7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique.

Une solution de 0,64 g (0,00163 mole) de nitrate d'argent dans 1 ml d'eau et une solution de 0,5 g de potasse dans 10 ml d'eau sont successivement additionnées à température ambiante à une solution de 0,3 g (0,00163 mole) de 7,8-  
5 dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxaldéhyde dans 10 ml d'éthanol. Le mélange est agité pendant 22 heures à température ambiante, filtré sur célite et lavé à l'eau. Le filtrat est repris par du dichlorométhane, la phase aqueuse est séparée et acidifiée à pH 4 par de l'acide acétique. Le  
10 produit désiré est extrait du mélange acide par du dichlorométhane. La phase organique est recueillie, séchée et évaporée sous pression réduite. On obtient 0,28 g de produit. Point de fusion = 238°C.

15

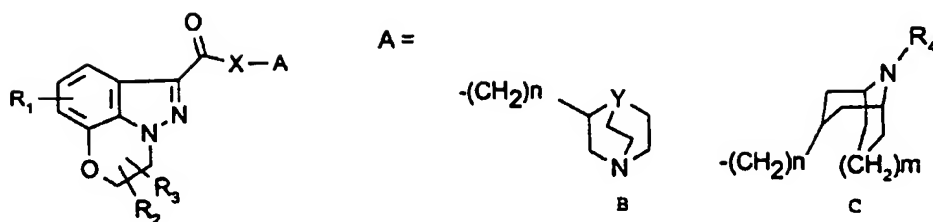
*Sont obtenus de manière analogue :*

- Acide 4-fluoro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;  
Point de fusion = 265°C ;
- 20 -Acide 4-fluoro-8-méthyl-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;  
Point de fusion = 242°C ;
- Acide 3-chloro-7,8-dihydropyrazolo [1,5,4-de] [1,4]benzoxazine-2-carboxylique ;
- 25 Point de fusion = 186-187°C .

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

30

Tableau



n°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	A	m	n	Y	F° (C)	Sel
1	H	H	H	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	292 (d)	HCl
2	H	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	C <sup>e</sup>	0	0	-	>280	HCl
3	H	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	C <sup>x</sup>	0	0	-	>270	HCl
4	H	H	H	CH <sub>3</sub>	NH	C <sup>e</sup>	1	0	-	270-2 (d)	HCl
5	H	H	H	benzyle	O	C <sup>x</sup>	0	0	-	127-8	base
6	H	H	H	benzyle	O	C <sup>e</sup>	1	0	-	60	base
7	H	H	H	benzyle	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	>220	ox.
8	H	H	H	benzyle	NH	C	0	1	-	>255	HCl
9	4-F	H	H	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	280 (d)	HCl
10	4-F	8-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	296 (d)	HCl
11	4-Br	H	H	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	310 (d)	HCl
12	H	7-CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	173 (d)	HCl
13	3-Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	>300	HCl
14	H	H	H	H	O	C <sup>e</sup>	0	0	-		
15	H	H	H	-	O	B	-	0	CH <sub>2</sub>	221-2	ox.
16	H	H	H	-	NH	B	-	0	CH <sub>2</sub>	191-3	ox.
17	H	H	H	-	NH	B	-	0	CH <sub>2</sub>	266-8	HCl
18	H	H	H	-	O	B	-	1	CH <sub>2</sub>	261	HCl
19	H	H	H	-	NH	B	-	1	CH <sub>2</sub>	>280	HCl
20	H	H	H	-	NH	B	-	1	N	>250 (d)	2HCl
21	4-CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	O	C <sup>e</sup>	0	0	-	270 (d)	ox.

Dans la colonne "Sel", l'abréviation "ox." représente un sel d'éthanediotate et "HCl" désigne un chlorhydrate. Dans la colonne A "C<sup>e</sup>" et "C<sup>x</sup>" indique que le composé C est soit sous forme respectivement endo ou exo. Dans la colonne "F° C", "d" désigne un point de fusion avec décomposition.

Les composés de formule (I) selon l'invention, ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

- 5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison du [ $^3$ H]-(S)-zacopride avec les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>2</sub> du cortex de rat, selon la méthode décrite par N.M. Barnes et Coll., dans *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 548-551 (1988).
- 10 Des rats mâles Sprague-Dawley (OFA, Iffa credo) de 200 à 250 g sont euthanasiés et leur cerveau est prélevé. On dissèque le cortex et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron® (position 7,20 s) dans 20 volumes de tampon Tris 25 mM (pH = 7,4, 22°C). On centrifuge l'homogénat pendant 10 min à
- 15 45000xg (dans une centrifugeuse SORVALL munie d'un rotor SS34), puis le culot est remis en suspension dans 10 volumes de tampon Tris et incubé à 37°C pendant 10 min sous agitation. On dilue ensuite la suspension à 20 volumes à l'aide de tampon Tris et on centrifuge dans les mêmes
- 20 conditions que précédemment. Le culot obtenu est remis en suspension dans 5 volumes de tampon Tris puis réparti en fractions aliquotes de 5 ml qui sont congelées à -80°C. Le jour de l'expérience, la préparation est décongelée à 4°C puis diluée 1,2 fois à l'aide du tampon d'incubation Tris-
- 25 NaCl (Tris 25 mM, NaCl 150 mM, pH = 7,4, 22°C). La suspension membranaire (100  $\mu$ l, 1 mg de protéines) est incubée à 25°C pendant 25 min en présence de 0,5 nM de [ $^3$ H]-(S)-zacopride (activité spécifique : 75-85 Ci/mme, Amersham, Little Chalfont, Royaume-Uni) dans un volume final
- 30 de 500  $\mu$ l de tampon Tris-NaCl, en l'absence ou en présence du composé à tester.
- On arrête l'incubation par filtration en utilisant des filtres Whatman GF/B® préalablement traités avec de la polyéthylèneimine (0,1 %). Chaque tube réactionnel est
- 35 prédilué avec 4 ml de tampon Tris-NaCl puis rincé 3 fois avec 4,5 ml de tampon Tris-NaCl.
- Les filtres sont prédécoupés avant séchage dans l'étuve (120°C, 5 min). La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée par scintigraphie liquide. La liaison non spécifique



est déterminée en présence de 10  $\mu$ M de MDL 72222 (ligand décrit dans l'article N. M. Barnes et coll. ci-dessus référencé).

Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le  
5 pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [ $^3$ H]-(S)-zacopride, puis la concentration du composé inhibant 50 % de la liaison spécifique du [ $^3$ H]-(S)-zacopride ( $CI_{50}$ ).  
Les  $CI_{50}$  des composés de l'invention se situent entre 0,5 nM et 2  $\mu$ M.

10

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> du muscle lisse de côlon descendant isolé de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll. dans *Br. J. Pharmacol.* (1989)

15 97 451.

La sérotonine (0,1-100  $\mu$ M), après blocage des récepteurs de types 5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>2</sub> (Méthysergide 0,1  $\mu$ M) et désensibilisation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (5-méthoxytryptamine 10  $\mu$ M) provoque une contraction, dépendante de la

20 concentration, de la partie musculaire lisse du côlon descendant de cobaye, par stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Les contractions sont enregistrées en isométrie.

L'effet antagoniste d'un composé sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1</sub> est quantifié par la mesure du  
25 déplacement d'une courbe effet-concentration témoin de sérotonine (concentrations successives croissantes non cumulées), à des concentrations comprises entre 1 nM et 0,1  $\mu$ M, avec une incubation de 30 min.

30

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> dans le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans *Br. J. Pharmacol.*, 109, 618-624 (1993).

35 On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 g et on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à -80°C. Le jour de l'expérience, on décongèle le tissu à +4°C dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH 50mM (pH = 7,4 à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur

Polytron®. On centrifuge l'homogénat pendant 10 min à 48000xg, on récupère le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de  
5 tissu frais/ml). Cette suspension membranaire est utilisée telle quelle.

On incube 100 µl de la suspension membranaire à 0°C pendant 120 min, en présence de 0,1 nM de [<sup>3</sup>H]GR113808 (activité spécifique : 80-85 Ci/mmol), dans un volume final de 1 ml de  
10 tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4 ml de tampon à 0°C et on filtre de nouveau. On mesure la  
15 radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie liquide.

On détermine la liaison non spécifique en présence de sérotonine 30 µM. La liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

20 Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [<sup>3</sup>H]GR113808, puis la concentration du composé testé qui inhibe 50% de la liaison spécifique (CI<sub>50</sub>).

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention se situent entre 0,001  
25 et 2 µM.

Enfin, les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets agonistes ou antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT, dans l'œsophage de rat selon la méthode  
30 décrite par Baxter et coll., dans *Naunyn Schmied Arch. Pharmacol.* (1991), 343, 439.

On utilise des rats mâles Sprague Dawley pesant de 300 à 450 g. On prélève rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de la partie terminale de l'œsophage, on élimine la couche  
35 musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par un courant carbogène (95% O<sub>2</sub> et 5% CO<sub>2</sub>), et on la connecte à un transducteur isométrique sous une tension basale de 0,5 g.

On induit une contraction du tissu par l'addition de  $0,5 \mu\text{M}$  de carbachol, on attend que la contraction se stabilise (15 min), puis on expose la préparation au composé à étudier, en concentration cumulées croissantes de  $0,1 \text{ nM}$  à  $1 \mu\text{M}$ .

- 5 Les composés qui induisent une relaxation sont caractérisés comme des agonistes 5-HT<sub>4</sub>. Pour les composés qui n'induisent pas de relaxation, la préparation est exposée à la sérotonine en concentrations cumulées croissantes, de  $0,1 \text{ nM}$  jusqu'à une concentration induisant une relaxation maximale, et la courbe
- 10 de relaxation due à la sérotonine, en présence du composé à étudier, est alors comparée à une courbe témoin établie en l'absence dudit composé. Si sa présence induit un déplacement de la courbe vers la droite, le composé étudié est caractérisé comme un antagoniste 5-HT<sub>4</sub>.

15

Les  $\text{pK}_a$  des composés selon l'invention se situent entre 5 et 10.

- 20 Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de formule (I) selon l'invention, sont des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>4</sub>. Ils peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à agir en tant qu'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>4</sub>.

25

- Les composés de l'invention de formule (I), sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des troubles fonctionnels intestinaux tels que la diarrhée, le reflux œsophagien, les troubles moteurs
- 30 intestinaux, les troubles de la sécrétion intestinale, du côlon irritable, de la viscérosensibilité ; de la fibrose kystique du pancréas, du syndrome carcinoïde ; de l'incontinence urinaire ou intestinale, du mégacôlon.

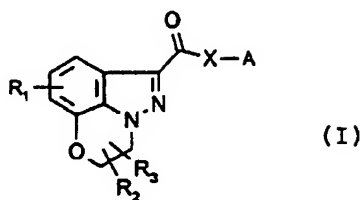
- 35 Les composés de l'invention sont encore utiles en vue du traitement et/ou de la prévention des nausées et vomissements, par exemple consécutifs à un traitement antitumoral ou à l'administration d'un anesthésique ; du spasme œsophagien ; des troubles du système nerveux central

tels que la schizophrénie, la manie, l'anxiété et la  
dépression ; des troubles de la cognition tels que la démence  
sénile du type de la maladie d'Alzheimer ou démences liées à  
l'âge, les déficits de mémoire et d'attention, les  
5 déficiences cérébrales vasculaires, la maladie de Parkinson ;  
les psychoses ; la dyskinésie, les douleurs, migraines et  
maux de tête ; des troubles de la dépendance ou du sevrage de  
l'alcool ou de drogues ; des troubles de la fonction  
gastrointestinale tels que dyspepsie, ulcère peptique,  
10 aigreurs d'estomac, flatulences ; des troubles du système  
cardio-vasculaire et des troubles respiratoires.

Les composés de l'invention, en association avec des  
excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes  
15 formes convenant à une administration orale ou parentérale,  
telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions  
ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour  
permettre une administration de 0,005 à 5 mg/kg, 1 à 4 fois  
par jour.

## Revendications

## 1. Composé de formule générale (I)



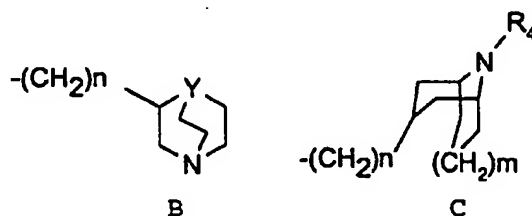
dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un halogène tel que chlore, brome ou fluor, un groupe C<sub>1-4</sub>, alcoxyle, méthyle, hydroxy ou amino,

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub>, alkyle, linéaire ou ramifié, un phényle ou un benzyle,

X représente un atome d'oxygène, un groupe NH ou N-C<sub>1-4</sub>,

A est un groupe de formule B ou C



dans lesquelles:

Y représente un atome d'azote ou un groupe méthylène,

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe C<sub>1-4</sub>, alkyle, linéaire ou ramifié, ou un benzyle,

n est égal à 0 ou 1, et

m est égal à 0 ou 1,

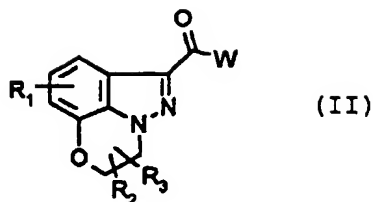
sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomère, y compris de

mélange racémique ainsi que leurs sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un

composé de formule (II)

5



- 10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la revendication 1 et W représente un halogène, avec un composé H-X-A dans laquelle X et A sont tels que définis dans la revendication 1.
- 15 3. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué par un composé selon la revendication 1.
4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 1 et un ou
- 20 plusieurs excipients.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2769915

N° d'enregistrement  
national

FA 548746  
FR 9713149

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 350 130 A (DUPHAR) 10 janvier 1990 * page 4, ligne 30 - ligne 41 * -----	1,3
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
10 juillet 1998		Alfaro Faus, 1
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EP 0 350 130 A2 (P&C12)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**